

15.11.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 13 JAN 2005

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 1 1 月 1 4 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 3 8 4 6 4 6  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 3 - 3 8 4 6 4 6 ]

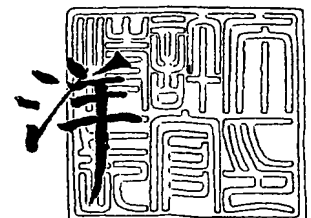
出 願 人  
Applicant(s): 千 寿 製 薬 株 式 有 限 公 司

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 2 月 2 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 623-03  
【提出日】 平成15年11月14日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区南別府 4 - 3 6 6 - 1   1 0 5 号  
    【氏名】 澤 嗣郎  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000199175  
    【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社  
    【代表者】 吉田 祥二  
    【電話番号】 06-6201-9627  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 004167  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

アミノグリコシド系抗生物質またはその薬理的に許容される塩とプロムフェナクまたはその薬理的に許容される塩を含有する水溶液製剤。

**【請求項 2】**

さらにクエン酸またはその薬理的に許容される塩、モノエタノールアミンまたはその薬理的に許容される塩、メチルグルカミンまたはその薬理的に許容される塩、ニコチン酸アミド、非イオン性水溶性高分子並びに非イオン性界面活性剤からなる群から選ばれる化合物を含有する請求項 1 に記載の水溶液製剤。

**【請求項 3】**

pH が 6.0 ～ 8.5 の範囲内である請求項 2 に記載の水溶液製剤。

**【請求項 4】**

アミノグリコシド系抗生物質がトブラマイシンまたはゲンタマイシンである請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の水溶液製剤。

**【請求項 5】**

アミノグリコシド系抗生物質またはその薬理的に許容される塩の濃度は下限濃度が 0.01 w/v % で、上限濃度が 35.0 w/v % で、プロムフェナクまたはその薬理的に許容される塩の濃度は下限濃度が 0.01 w/v % で、上限濃度が 0.5 w/v % である請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の水溶液製剤。

**【請求項 6】**

点眼液、点鼻液、点耳液または注射液である請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の水溶液製剤。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】アミノグリコシド系抗生物質およびブロムフェナクを含有する水溶液製剤

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アミノグリコシド系抗生物質またはその薬理的に許容される塩と非ステロイド性抗炎症剤であるブロムフェナクまたはその薬理的に許容される塩を含有する水溶液製剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

アミノグリコシド系抗生物質は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広域抗菌スペクトルを有し、その作用機序は細菌の蛋白合成阻害といわれている。短時間殺菌力が強く、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対しPAE(post antibiotic effect)、すなわち抗菌剤が微生物に短時間接触した後に持続してみられる増殖抑制効果を持つことも知られている。ゲンタマイシン、トブラマイシン、ストレプトマイシン、アミカシン、アルベカシン等種々の薬剤が全身、眼科、耳鼻科等で用いられ、緑膿菌、変形菌、大腸菌、ブドウ球菌などによる敗血症、気管支炎、肺炎、腎盂炎、膀胱炎、腹膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎、涙のう炎、中耳炎、外耳炎、副鼻腔炎などさまざまな感染症の治療に用いられている。このような疾患に対して、抗炎症剤の併用が病変を速やかに改善することが知られ、抗生物質および抗炎症薬を配合した薬剤、例えば硫酸フラジオマイシンとリン酸ベタメタゾンナトリウムとの配合剤も実用に供されている。

## 【0003】

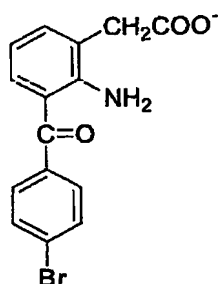
非ステロイド性抗炎症剤は主としてプロスタグランジン合成阻害作用により消炎作用を示すが、一般にステロイドと比較して抗炎症効果が劣る場合が多い。しかし、非ステロイド性抗炎症剤にはステロイドで知られている副作用、例えば誘発感染症、感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、緑内障、後の白内障などは見られない。特に、誘発感染症、感染症の増悪を示す場合は、ステロイドを配合することは避けるべきである。したがって、このような場合上記のような副作用の見られない非ステロイド性抗炎症剤をアミノグリコシド系抗生物質に配合することは非常に有用であると考えられる。

## 【0004】

非ステロイド性抗炎症剤のブロムフェナク(Bromfenac)は次の式(I)で表される化合物であり、その化学名は2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸である。

## 【0005】

## 【化1】



(I)

## 【0006】

ブロムフェナクは、眼科においては外眼部および前眼部の炎症性疾患(眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症)に対して有効で、とくにぶどう膜炎の治療に対する有効性は従来用いられてきたステロイド抗炎症剤に匹敵するものである(特許文献1参照)。ブロムフェナクは、眼科においてはナトリウム塩として点眼液の形態で実用に供されている。

## 【0007】

アミノグリコシド系抗生物質、例えばトブラマイシンは非ステロイド性抗炎症剤であるジクロフェナクナトリウムとの相互作用により沈殿を生じ、懸濁するという報告がある（非特許文献1参照）。同様に、ブロムフェナクを用いた場合も沈殿が生じ、製剤化が困難という問題があることがわかった。

## 【0008】

【非特許文献1】ION-PAIRED CODRUG FOR INCREASED OCULAR ABSORPTION、Proceed, Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 24 (1997)

【特許文献1】特許第2683676号公報

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0009】

本発明は、アミノグリコシド系抗生物質またはその薬理的に許容される塩とブロムフェナクまたはその薬理的に許容される塩を含有する、澄明な水溶液製剤を提供する。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

本発明者は、上記目的を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、意外にもpHを7.0以上に調整することにより、アミノグリコシド系抗生物質およびブロムフェナクの相互作用による沈殿が生じないことを見出した。さらに、pH7.0以下においても、クエン酸もしくはその薬理的に許容される塩、モノエタノールアミンもしくはその薬理的に許容される塩、メチルグルカミンもしくはその薬理的に許容される塩、ニコチン酸アミド、非イオン性水溶性高分子または非イオン性界面活性剤を添加することにより、これらの沈殿が生じないことを見出し、本発明を完成するに至った。

## 【0011】

すなわち本発明は、次のものを提供する。

(1) アミノグリコシド系抗生物質またはその薬理的に許容される塩とブロムフェナクまたはその薬理的に許容される塩を含有する水溶液製剤。

(2) さらにクエン酸またはその薬理的に許容される塩、モノエタノールアミンまたはその薬理的に許容される塩、メチルグルカミンまたはその薬理的に許容される塩、ニコチン酸アミド、非イオン性水溶性高分子並びに非イオン性界面活性剤からなる群から選ばれる化合物を含有する上記(1)に記載の水溶液製剤。

(3) pHが6.0～8.5の範囲内である上記(2)に記載の水溶液製剤。

(4) アミノグリコシド系抗生物質がトブラマイシンまたはゲンタマイシンである上記(1)～(3)のいずれかに記載の水溶液製剤。

(5) アミノグリコシド系抗生物質またはその薬理的に許容される塩の濃度は下限濃度が0.01w/v%で、上限濃度が35.0w/v%で、ブロムフェナクまたはその薬理的に許容される塩の濃度は下限濃度が0.01w/v%で、上限濃度が0.5w/v%である上記(1)～(4)のいずれかに記載の水溶液製剤。

(6) 点眼液、点鼻液、点耳液または注射液である上記(1)～(5)のいずれかに記載の水溶液製剤。

## 【発明の効果】

## 【0012】

本発明により、アミノグリコシド系抗生物質またはその薬理的に許容される塩とブロムフェナクまたはその薬理的に許容される塩を含有する、澄明な水溶液製剤を得ることができる。

## 【0013】

したがって、本発明の水溶液製剤は、たとえば点眼液として、眼瞼炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎、涙のう炎などの治療に有利に用いられる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

本発明の水溶液製剤に使用されるアミノグリコシド系抗生物質としては、トブラマイシン、アストロマイシン、アミカシン、アルベカシン、イパセマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、シソマイシン、ジベカシン、ストレプトマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、フラジオマイシン、ベカナマイシン、ミクロノマイシンもしくはリボスタマイシンなどが挙げられる。また、アミノグリコシド系抗生物質の薬理的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩などの無機塩、酢酸塩などの有機塩が挙げられる。

#### 【0015】

本発明の水溶液製剤に使用されるプロムフェナクの薬理的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。これらの塩のうちナトリウム塩が特に好ましい。また、プロムフェナクおよびその薬理的に許容される塩は、合成の条件や再結晶の条件などによりそれらの水和物として得られるが、これら水和物も本発明の水溶液製剤に用いることができる。水和物としてはたとえば3/2水和物が例示される。

#### 【0016】

本発明の水溶液製剤を製造するために、クエン酸またはその薬理的に許容される塩、モノエタノールアミンもしくはその薬理的に許容される塩、ニコチン酸アミド、メチルグルカミンもしくはその薬理的に許容される塩、非イオン性水溶性高分子および非イオン性界面活性剤が用いられる。非イオン性水溶性高分子としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールおよび $\alpha$ -シクロデキストリンなどが挙げられる。非イオン性界面活性剤としては、ポリソルベート80、チロキサポールおよびモノステアリン酸ポリオキシル40などが挙げられる。

#### 【0017】

本発明の水溶液製剤に使用されるクエン酸の薬理的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などが挙げられる。本発明の水溶液製剤に使用されるモノエタノールアミンおよびメチルグルカミンの薬理的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩などの無機塩、酢酸塩などの有機塩が挙げられる。

#### 【0018】

本発明の水溶液製剤のpHは、通常7.0～8.5程度に調整される。また、本発明の水溶液製剤にクエン酸もしくはその薬理的に許容される塩、モノエタノールアミンもしくはその薬理的に許容される塩、メチルグルカミンもしくはその薬理的に許容される塩またはニコチン酸アミドを加えた場合は、pHは6.5～8.5程度に調整される。本発明の水溶液製剤に非イオン性水溶性高分子または非イオン界面活性剤を加えた場合は、pHは6.0～8.5程度に調整される。

#### 【0019】

本発明の水溶液製剤の主薬であるアミノグリコシド系抗生物質の濃度は特に限定されるものではないが、通常下限濃度が0.01w/v%程度、上限濃度が35.0w/v%程度、好ましくは下限濃度が0.1w/v%程度、上限濃度が10.0w/v%程度である。たとえばトブラマイシンの場合、通常下限濃度が0.01w/v%程度、上限濃度が5.0w/v%程度、好ましくは下限濃度が0.1w/v%程度、上限濃度が1.0w/v%程度、特に好ましい濃度は0.3w/v%程度である。さらに、たとえば硫酸ゲンタマイシンの場合、通常下限濃度が0.01w/v%程度、上限濃度が10.0w/v%程度、好ましくは下限濃度が0.1w/v%程度、上限濃度が5.0w/v%程度、さらに好ましくは下限濃度が0.1w/v%、上限濃度が1.0w/v%、特に好ましい濃度は0.3w/v%程度である。使用目的、適応症状の程度に応じて適宜増減する。

#### 【0020】

本発明の水溶液製剤のもう一方の主薬であるプロムフェナクまたはその薬理的に許容される塩の濃度は特に限定されるものではないが、通常下限濃度が0.01w/v%程度、上限濃度が0.5w/v%程度、好ましくは下限濃度が0.05w/v%程度、上限濃度が0.2w/v%程度、特に好ましい濃度は0.1w/v%程度である。使用目的、適応

症状の程度に応じて適宜増減する。

【0021】

本発明の水溶液製剤に使用されるクエン酸およびその薬理的に許容される塩の濃度は特に限定されるものではないが、下限濃度が0.01w/v%程度、上限濃度が5.0w/v%程度、好ましくは下限濃度が0.05w/v%程度、上限濃度が0.3w/v%程度である。また、本発明の水溶液製剤に使用されるモノエタノールアミン、メチルグルカミン、それらの薬理的に許容される塩およびニコチン酸アミドの濃度は特に限定されるものではないが、下限濃度が0.01w/v%程度、上限濃度が5.0w/v%程度、好ましくは下限濃度が0.05w/v%程度、上限濃度が1.0w/v%程度である。さらに、本発明の水溶液製剤に使用される非イオン性水溶性高分子および非イオン性界面活性剤の濃度は特に限定されるものではないが、下限濃度が0.01w/v%程度、上限濃度が10.0w/v%程度、好ましくは上限濃度が0.05w/v%程度、上限濃度が1.0w/v%程度である。

【0022】

本発明の水溶液製剤は、点眼液、点鼻液、点耳液、注射液などとして適宜に用いることができる。

【0023】

本発明の水溶液製剤は、自体公知の調製法、例えば、第14改正日本薬局方、製剤総則の液剤あるいは点眼剤に記載された方法で製造することができる。

【0024】

たとえば、本発明の水溶液製剤を点眼液とする場合、点眼剤に通常用いられる添加剤、例えば等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ブドウ糖、プロピレングリコールなど）、緩衝剤（リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸、イブシロンアミノカプロン酸など）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル類、エデト酸ナトリウム、ホウ酸など）、pH調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸など）などを適宜添加してもよい。これら添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよい。

【0025】

本発明の水溶液製剤には、本発明の目的に反しない限り、その他の同種または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

【0026】

本発明の水溶液製剤は、温血動物（例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）に使用することができる。

【0027】

本発明の水溶液製剤は、たとえば点眼液として、眼瞼炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎、涙のう炎などの治療に用いられる。その投与量は、たとえば、ブロムフェナクナトリウム・水和物0.1w/v%とトブラマイシン0.3w/v%または硫酸ゲンタマイシン0.3w/v%含有する点眼液を点眼する場合は、1回1~2滴を1日3~6回点眼すればよい。なお、適応症状の程度などにより、適宜投与回数を増減する。

【実施例】

【0028】

以下に実施例を掲げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

【0029】

【実施例1】 配合変化試験-1

表1に示す処方調製した。処方例1はホウ酸およびホウ砂を一定量の精製水に加えて溶かし、トブラマイシンおよびブロムフェナクナトリウムを加えて溶かした。処方例2に

については、さらにクエン酸ナトリウムを加えて溶かした。精製水を所定量まで加えた。処方例 3 はホウ酸およびホウ砂を一定量の精製水に加えて溶かし、硫酸ゲンタマイシンおよびブロムフェナクナトリウムを加えて溶かした。この後に、塩酸を加えて pH を調整し、外観を肉眼で観察した。

## 【0030】

(表 1)

w/v %	処方例 1	処方例 2	処方例 3
ブロムフェナクナトリウム	0.1	0.1	0.1
トブラマイシン	0.3	0.3	—
硫酸ゲンタマイシン	—	—	0.3
ホウ酸	1.1	1.1	0.57
ホウ砂	1.1	1.1	2.25
クエン酸ナトリウム	—	0.3	—
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量

## 【0031】

配合変化試験の結果を表 2 に記載した。

## 【0032】

(表 2) pH による外観変化

pH	処方例 1 (外観)	pH	処方例 2 (外観)	pH	処方例 3 (外観)
7.83	黄色澄明	7.46	黄色澄明	7.35	無色澄明
7.61	黄色澄明	7.12	黄色澄明	7.08	無色澄明
7.27	微濁	6.59	懸濁	6.96	微濁
7.16	濁り			6.79	濁り
6.66	懸濁			6.49	懸濁

## 【0033】

表 2 から明らかなように、pH の低下とともに濁りまたは懸濁が生じることがわかった。すなわち処方例 1、2 および 3 のいずれの処方でも、pH 6.5～6.6 では沈殿を生じた。処方例 1 では、pH を 7.5 以上に調整することで黄色澄明となった。また、0.3 w/v % クエン酸ナトリウムを添加した処方例 2 では、pH を 7.1 以上に調整することで黄色澄明となった。処方例 3 においても pH を 7.1 以上に調整することで黄色澄明となった。

## 【0034】

## [実施例 2] 配合変化試験 - 2

表 3 に示すトブラマイシンおよびブロムフェナクナトリウム配合液を調製した (処方例 4)。ホウ酸およびホウ砂を一定量の精製水に加えて溶かし、トブラマイシンおよびブロムフェナクナトリウムを加えて溶かした。別に、添加剤溶液を調製した (表 4)。各添加剤を所定量の水に加えて溶かした。配合液および添加剤溶液を 1:1 となるように混合し、塩酸を加えて pH を 7.0 に調整した。調製した試料溶液の外観を肉眼で観察した。

## 【0035】

(表 3) 配合液の処方

w/v %	処方例 4
ブロムフェナクナトリウム	0.2
トブラマイシン	0.6
ホウ酸	1.14
ホウ砂	4.5
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量



## 精製水 適量

## 【0036】

(表4) 添加剤溶液中の各添加剤の濃度

	w / v %
無添加 (精製水)	0
ポリソルベート 80	0.6
チロキサポール	0.6
モノステアリン酸ポリオキシシル 40	0.6
塩化ベンザルコニウム	0.2
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2
モノエタノールアミン	2.0
N-メチルグルカミン	2.0
グリチルリチン酸ジカリウム	0.2
ソルビン酸カリウム	0.4
グルタミン酸ナトリウム	0.6
ニコチン酸アミド	2.0
N-メチル-2-ピロリドン	2.0
ポピドン (K-30)	4.0
アルギン酸ナトリウム	0.2
コンドロイチン硫酸ナトリウム	2.0

## 【0037】

配合試験結果を表5に示した。表中、「変化」とは対照（無添加）と比較したものである。

## 【0038】

(表5) 添加剤による外観変化

添加剤	外観	変化
対照 (無添加)	濁り	—
1.0 w / v % モノエタノールアミン	澄明	改善
1.0 w / v % N-メチルグルカミン	微濁	改善
0.1 w / v % グリチルリチン酸ジカリウム	混濁	改悪
0.2 w / v % ソルビン酸カリウム	濁り	変化なし
0.3 w / v % グルタミン酸ナトリウム	濁り	変化なし
1.0 w / v % ニコチン酸アミド	澄明	改善
1.0 w / v % N-メチル-2-ピロリドン	濁り	変化なし
2.0 w / v % ポピドン (K-30)	澄明	改善
0.1 w / v % アルギン酸ナトリウム	混濁	改悪
1.0 w / v % コンドロイチン硫酸ナトリウム	混濁	改悪
0.3 w / v % ポリソルベート 80	澄明	改善
0.3 w / v % チロキサポール	澄明	改善
0.3 w / v % モノステアリン酸ポリオキシシル 40	澄明	改善
0.1 w / v % 塩化ベンザルコニウム	混濁	改悪
0.1 w / v % ラウリル硫酸ナトリウム	混濁	改悪

## 【0039】

表5から明らかなように、有機アミンであるモノエタノールアミンおよびN-メチルグルカミン、ニコチン酸アミド、非イオン性水溶性高分子であるポピドン (K-30)、非イオン性界面活性剤であるポリソルベート 80、チロキサポールおよびモノステアリン酸ポリオキシシル 40 を添加することで、濁りの抑制または軽減がみられた。

## 【0040】

## [実施例3] 配合変化試験-3

表6に示す硫酸ゲンタマイシンおよびブロムフェナクナトリウム配合液を調製した (処

方例 5 および 6)。処方例 5 はリン酸二水素ナトリウムおよび濃グリセリンを一定量の精製水に加えて溶かし、硫酸ゲンタマイシンおよびブロムフェナクナトリウムを加えて溶かした。処方例 6 はホウ酸およびホウ砂を一定量の精製水に加えて溶かし、硫酸ゲンタマイシンおよびブロムフェナクナトリウムを加えて溶かした。別に、添加剤溶液を調製した（表 7）。各添加剤を所定量の水に加えて溶かした。配合液および添加剤溶液を 1 : 1 となるように混合した。ポリビニルアルコールおよび  $\alpha$ -シクロデキストリンは処方例 5 と混合し、それ以外の添加剤は処方例 6 と混合した。塩酸を加えて pH を 6.5 に調整した。ポリソルベート 80 および  $\alpha$ -シクロデキストリンについては、pH 6.0 にも調整した。調製した混合液の外観を肉眼で観察した。

## 【0041】

(表 6) 配合液の処方

w / v %	処方例 5	処方例 6
ブロムフェナクナトリウム	0.2	0.2
硫酸ゲンタマイシン	0.6	0.6
ホウ酸	—	1.14
ホウ砂	—	4.5
リン酸二水素ナトリウム	0.2	—
濃グリセリン	5.2	—
塩酸	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量
精製水	適量	適量

## 【0042】

(表 7) 添加剤溶液中の各添加剤の濃度

	w / v %
無添加（精製水）	0
ポリソルベート 80	0.6
チロキサポール	0.6
モノステアリン酸ポリオキシル 40	0.6
塩化ベンザルコニウム	0.2
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2
モノエタノールアミン	2.0
N-メチルグルカミン	2.0
ソルビン酸カリウム	0.4
クエン酸ナトリウム	0.2
ニコチン酸アミド	2.0
ポピドン (K-30)	4.0
ポリビニルアルコール	2.0
$\alpha$ -シクロデキストリン	4.0
アルギン酸ナトリウム	0.2

## 【0043】

配合変化試験の結果を表 8 に記載した。表中、「変化」とは対照（無添加）と比較したものである。

## 【0044】

(表 8) 添加剤による外観変化

添加剤	外観	変化
対照（無添加）	懸濁	—
1.0 w / v % モノエタノールアミン	澄明	改善
1.0 w / v % N-メチルグルカミン	微濁	改善
0.2 w / v % ソルビン酸カリウム	混濁	変化なし
0.1 w / v % クエン酸ナトリウム	澄明	改善

1. 0 w / v %	ニコチン酸アミド	澄明	改善
2. 0 w / v %	ポピドン (K-30)	澄明	改善
1. 0 w / v %	ポリビニルアルコール	澄明	改善
2. 0 w / v %	$\alpha$ -シクロデキストリン	澄明	改善
2. 0 w / v %	$\alpha$ -シクロデキストリン (pH 6.0)	澄明	改善
0. 1 w / v %	アルギン酸ナトリウム	混濁	改悪
0. 3 w / v %	ポリソルベート 80	澄明	改善
0. 3 w / v %	ポリソルベート 80 (pH 6.0)	澄明	改善
0. 3 w / v %	チロキサポール	澄明	改善
0. 3 w / v %	モノステアリン酸ポリオキシル 40	澄明	改善
0. 1 w / v %	塩化ベンザルコニウム	混濁	改悪
0. 1 w / v %	ラウリル硫酸ナトリウム	混濁	改悪

## 【0045】

表8から明らかなように、有機アミンであるモノエタノールアミンおよびN-メチルグルカミン、ニコチン酸アミド、非イオン性水溶性高分子であるポピドン、ポリビニルアルコールおよび $\alpha$ -シクロデキストリン、非イオン性界面活性剤であるポリソルベート80、チロキサポールおよびモノステアリン酸ポリオキシル40を添加することで、濁りの抑制または軽減がみられた。また、非イオン性水溶性高分子である $\alpha$ -シクロデキストリンおよび非イオン性界面活性剤であるポリソルベート80では、pH 6.0においても沈殿生成の抑制がみられた。

## 【0046】

## [製剤実施例1] 点眼液

ブロムフェナクナトリウム・3/2水和物	0. 1 g
トブラマイシン	0. 3 g
ホウ酸	1. 4 g
ホウ砂	0. 8 g
塩酸	適量
精製水	適量
全量	100 mL
pH	7. 8

80 mLの精製水にホウ酸0. 8 gを加えて溶かした。この液にトブラマイシンおよびブロムフェナクナトリウムを加えて溶かした。この液にホウ酸1. 4 gを加えて溶かし、塩酸を加えてpHを調整した。

## 【0047】

## [製剤実施例2] 点眼液

ブロムフェナクナトリウム・3/2水和物	0. 1 g
トブラマイシン	0. 3 g
ホウ酸	1. 8 g
クエン酸ナトリウム	0. 3 g
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
全量	100 mL
pH	7. 1

80 mLの精製水にトブラマイシンおよびブロムフェナクナトリウムを加えて溶かした。この液にクエン酸ナトリウムおよびホウ酸1. 8 gを加えて溶かし、水酸化ナトリウムを加えてpHを調整した。

## 【0048】

## [製剤実施例3] 点眼液

ブロムフェナクナトリウム・3/2水和物	0. 1 g
硫酸ゲンタマイシン	0. 3 g

ポリソルベート 80	0.3 g
リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
濃グリセリン	2.6 g
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
全量	100 mL
pH	6.0

80 mL の精製水にリン酸二水素ナトリウム 0.3 g、濃グリセリン 2.6 g、ポリソルベート 80 0.3 g を加えて溶かした。この液に硫酸ゲンタマイシンおよびプロムフェナクナトリウムを加えて溶かした。この液に水酸化ナトリウムを加えて pH を調整した。

【産業上の利用可能性】

【0049】

本発明により、アミノグリコシド系抗生物質またはその薬理的に許容できる塩とプロムフェナクまたはその薬理的に許容できる塩を含有する、澄明な水溶液製剤を得ることができる。

したがって、本発明の水溶液製剤は、たとえば点眼液として、眼瞼炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎、涙のう炎などの治療に有利に用いられる。

**【書類名】 要約書****【要約】**

**【課題】** アミノグリコシド系抗生物質またはその薬理的に許容される塩と非ステロイド性抗炎症剤であるブロムフェナクまたはその薬理的に許容される塩を含有する、澄明な水溶液製剤を提供する。

**【解決手段】** アミノグリコシド系抗生物質またはその薬理的に許容される塩とブロムフェナクまたはその薬理的に許容される塩に、さらにクエン酸もしくはその薬理的に許容できる塩、メチルゲルカミンもしくはその薬理的に許容される塩、ニコチン酸アミド、非イオン性水溶性高分子または非イオン性界面活性剤を含有する、pHが6.0～8.5の範囲内である水溶液製剤。

**【選択図】** なし

特願 2 0 0 3 - 3 8 4 6 4 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 1 9 9 1 7 5 ]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 5 番 8 号

氏 名 千寿製薬株式会社